

**Untersuchungen zur hormonellen Kontrolle
der in vivo Cholesterinsynthese
beim Miniaturschwein**

Karl Georg Böck

1976

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr. Zöllner

Untersuchungen zur hormonellen Kontrolle der in vivo

Cholesterinsynthese beim Miniaturschwein

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Karl Georg Böck

aus

Mindelheim

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches M e d i z i n der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. W.Kaiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N.Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.Oktober 1976



Inhaltsverzeichnis	Seite
A . Abkürzungen	2
B . Einleitung	3
C . Methodik	7
C . 1 Versuchstiere	7
C . 2 Versuchsansatz und Methoden	8
C . 3 Verabreichung und Dosierung der Substanzen	10
C . 4 Chemikalien und Substanzen	10
D . Eigene Untersuchungen	11
Ergebnisse und Diskussion	
D . 1 Einfluß von Insulin	11
D . 2 Einfluß von Glukagon	15
D . 3 Einfluß von zyklischem AMP	19
D . 4 Einfluß von Kortikosteroiden	22
E . Zusammenfassende Diskussion	25
F . Literaturverzeichnis	27
G . Lebenslauf	30

A . A b k ü r z u n g e n

AY.9944	Trans-1,4-bis (2 chlorobenzyl- aminomethyl) cyclohexandihydro- chlorid
7-DH	7-Dehydrocholesterin
HMG CoA-Reduktase	B-Hydroxy-B-methyl-glutaryl- Coenzym A-Reduktase
AMP	Adenosinmonophosphat

B. Einleitung

Aus klinischen Beobachtungen und verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß diverse endokrine Organe in den Cholesterinstoffwechsel eingreifen können. In erster Linie wird eine hormonelle Auslösung der bis jetzt bei Ratten und Mäusen beobachteten circadianen Rhythmik der Cholesterinsynthese diskutiert. Hormonelle Einflüsse auf die Regulation der Cholesterinsynthese sind vor allem an Ratten und jetzt auch in Gewebekulturen in vitro untersucht worden.

Nach Hypophysektomie wird in der Rattenleber die Cholesterinsynthese (24) und die HMG CoA-Reduktase-Aktivität gesenkt. Nach den Untersuchungen von Edwards (7) soll dabei auch die circadiane Rhythmik der Cholesterinsynthese ausgeschaltet werden. Durch Gabe von ACTH soll die Cholesterinneubildung gesteigert werden können (20). Die Untersuchungen über die Wirkung von Corticoiden auf die Cholesterinsynthese sind widersprüchlich. Danach soll einmal die Cholesterinsynthese in Rattenleberschnitten

nach Verabreichung von Cortison erhöht werden (27), nach Adrenalektomie soll die diurnale Variation nicht mehr nachweisbar sein und die Cholesterinsynthese insgesamt vermindert werden, während Hickman (9) genau das Gegenteil feststellte.

So scheint es also, als ob einer Reihe von Hormonen bei der Kontrolle der Cholesterinsynthese und vermutlich auch bei der Auslösung des Tag-Nacht-Rhythmus in der Cholesterinsynthese eine entscheidende Rolle zuzusprechen sei.

Eine letztliche Entscheidung darüber, welchem Hormon dabei die größte Bedeutung zukommt oder ob hormonelle Effekte überhaupt einen Teil der normalen physiologischen Kontrollmechanismen darstellen, ist im Augenblick nicht zu treffen. Es ist auch bekannt, daß bestimmte hepatische Enzyme eine mehr oder weniger selektive Induktion durch verschiedene Hormone zeigen und äußerst empfindlich auf Änderungen im diätetischen und hormonellen Status des Tieres reagieren. So wird zum Beispiel die Geschwindigkeit der Tyrosin-Transaminase-

Synthese stimuliert durch Glukokortikoide, Glukagon, Katecholamine, Insulin und zyklisches AMP (26).

Mit Hilfe einer neuen Methode (3), die die Möglichkeit bietet, in vivo beim Miniaturschwein Änderungen in der Cholesterinsynthese zu bestimmen, versuchten wir den Einfluß verschiedener Hormone auf die in vivo Cholesterinsynthese zu messen.

Bei dieser Methode wird durch geeignete tägliche intravenöse Gabe von AY 9944 beim Miniaturschwein die 7-Dehydrocholesterin-Reduktase konstant und inkomplett blockiert. Das dadurch im Plasma anfallende 7-Dehydrocholesterin (7-DH) kann zum jeweils gewählten Zeitpunkt als relativ einfach zu bestimmendes Maß für die endogene, in vivo erfolgte Cholesterinsynthese gewertet werden.

Die Methode erlaubt - nach allen bisherigen Untersuchungen - Aussagen über Änderungen in der Cholesterinsynthesegeschwindigkeit unter der Voraussetzung, daß die Exkretion bzw. die Elimination der Sterine aus dem Plasmapool dabei nicht entscheidend geändert wird.

Änderungen in der Cholesterinsynthesegeschwindigkeit

während konstanter Infusion oder einmaliger, kurzzeitiger Injektion von Insulin, Cortison, Glukagon und Dibutyryl-AMP sollten in den hier vorliegenden Untersuchungen und Ergebnissen bestimmt und diskutiert werden.

C . Methodik

(Ausführlicheres und Genaueres zur Methodik

siehe bei Brechenmacher (3))

C . 1 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an kastrierten männlichen Hanford-Miniaturschweinen durchgeführt. Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 30 kg und maximal 50 kg, das Alter lag zwischen 6 und 16 Monaten. Die Tiere wurden mit handelsüblichem Schweinemastfutter DLG II gefüttert.

Injektionen und Blutentnahmen erfolgten über einen Gefäßdauerkatheter, der operativ direkt in den rechten Vorhof oder in die vena cava superior bzw. inferior gelegt wurde.

C . 2 Versuchsansatz und Methoden

C . 2 . 1 Verabreichung von AY 9944 zur Hemmung der

7-DH-Reduktase

Zur konstanten und inkompletten Hemmung der 7-DH-Reduktase in vivo wurde AY in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und täglich intravenös injiziert, um einen konstanten 7-DH-Spiegel im Plasma zu erhalten. Dieser Plasmaspiegel wurde so eingestellt, daß etwa ein Drittel der Cholesterinsynthese zwischen 7-DH und Cholesterin ständig blockiert war.

C . 2 . 2 Extraktion und Bestimmung von 7-DH im Plasma

0,3 ml Plasma wurde eine Stunde bei 90°C mit 2 ml äthanolischer KOH (1 Teil 30% KOH und 1 Teil absoluter Äthanol) verseift. Die nicht verseifbaren Sterole wurden 3 mal mit je 10 ml Petroläther extrahiert. Nach Abblasen des Petroläthers mit Stickstoff wurde der Rückstand zur photometrischen Bestimmung in 1 ml Eisessig aufgenommen. Die photometrische Bestimmung von 7-DH wurde in Anlehnung an die Methode von Kim und Goldberg (15) als "fast

acting sterols" mit dem Liebermann-Burchard-Reagens durchgeführt.

Für die in unseren Untersuchungen notwendige Bestimmung des 7-DH-Gehaltes im Plasma nach AY-Gabe ist diese Methode spezifisch; eventuell entstehende Peroxide werden miterfaßt (6).

Gaschromatografische Kontrollbestimmungen von Cholesterin und 7-DH wurden durchgeführt und waren identisch mit den photometrisch gemessenen Werten.

C . 3 Verabreichung und Dosierung der Substanzen

Insulin, Glukagon, Dibutyryl-AMP und Hydrocortison wurde jeweils in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in der angegebenen Dosierung entweder als rasche Injektion oder unter konstanter Infusionsgeschwindigkeit (mit Hilfe einer Infusionspumpe) dem Miniaturschwein infundiert. Die Infusion war so angelegt, daß sich das Tier ungehemmt im Stall bewegen konnte.

C . 4 Chemikalien und Substanzen

C . 4 . 1 AY 9944 wurde uns freundlicherweise von der Firma Ayerst zur Verfügung gestellt.

Wir verwendeten

C . 4 . 2 als Insulin Actrapid von der Firma Novo

C . 4 . 3 Glukagon von der Firma Elly-Lilly

C . 4 . 4 Dibutyryl-AMP von der Firma Boehringer Tutzing

D . Eigene Untersuchungen

Ergebnisse und Diskussion

D . 1 Einfluß von Insulin

Nach den Untersuchungen von Wieland et al (25) und Clarenburg et al (5) soll Insulin bei der Regulation der Cholesterinsynthese eine wichtige Rolle spielen. Es ist in diesem Zusammenhang auch interessant, daß bei der Ratte der Plasmainsulinspiegel (14) und die Aktivität der HMG CoA-Reduktase einen parallelen Verlauf aufweisen (22,8). Lakshmanan et al (16) fanden nach einmaliger kurzzeitiger Verabreichung von Insulin an normale oder diabetische Ratten eine deutliche Stimulation der Aktivität der HMG CoA-Reduktase, wenn Insulin zum Zeitpunkt der geringsten diurnalen Syntheseaktivität verabreicht wurde. Huber et al (11) kamen zu vergleichbaren Resultaten. Bei durch Streptozotozin diabetisch gemachten Ratten wurde die diurnale Variation in der hepatischen HMG CoA-Reduktase-Aktivität gesenkt, bei Verminderung der enzymatischen Aktivität insgesamt, d.h. die Tag-Nacht-Rhythmik war beinahe aufgehoben.

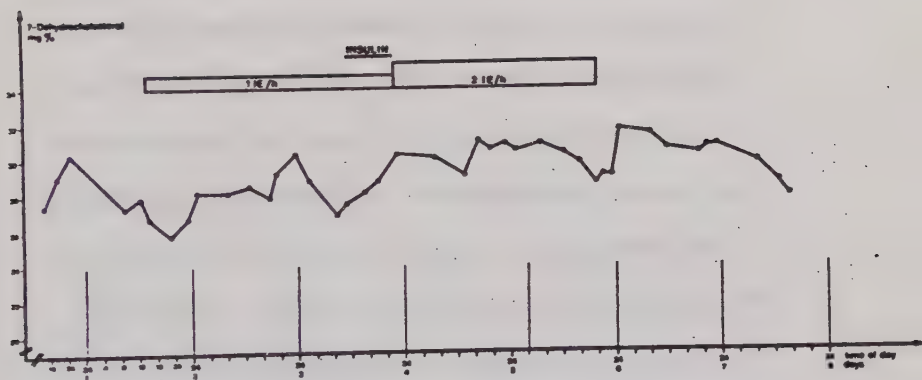
Durch entsprechende Therapie mit Insulin konnten diese Effekte weitgehend wieder normalisiert werden. In menschlichen Fibroblastenkulturen konnten Bhatena et al (2) durch Inkubation der Zellen mit Insulin eine Synthesesteigerung für Cholesterin erreichen.

Diese zitierten Ergebnisse würden darauf hinweisen, daß Insulin in direkter oder auf eine indirekte Weise bei der Regulation der Cholesterinsynthese und der diurnalen Variation der HMG CoA-Reduktase beteiligt sein muß.

In der von uns hierzu durchgeführten Untersuchung am Miniaturschwein konnten wir durch eine kontinuierliche Infusion von 1-2 IE Insulin pro Stunde über mehrere Tage keine wesentliche Änderung sowohl in der Höhe der 7-DH-Konzentration im Plasma als auch in der diurnalen Variation der 7-DH-Spiegel feststellen (s.Abb.1). Eine auf diese Weise durchgeführte konstante Erhöhung der Insulinspiegel im Serum scheint in vivo keinen so entscheidenden Einfluß auf die Cholesterinsynthese auszuüben. Es wäre hierbei natürlich zu diskutieren, ob diese Insulinspiegel nicht zu niedrig gewählt wurden

Abb.1:

Einfluß von Insulin (kontinuierliche Infusion) auf den
7-DH-Spiegel im Plasma



ca 30-40 IE/24h. Andererseits sind diese Spiegel aber so hoch, daß sie Bedeutung bekommen müssten, wenn die diurnale Variation vom Insulinspiegel im Serum abhängig wäre. Höhere Konzentrationen schienen uns unphysiologische Reaktionen zu provozieren.

Möglich wäre nämlich immerhin, daß die zitierten in vitro-Untersuchungen an Ratten zu anderen Ergebnissen kamen, da die dort vorgenommenen Einmalinjektionen höherer Dosen von Insulin zu gegenregulatorischen Einflüssen beim Tier führten und diese erst sekundär die in der Literatur beschriebenen Änderungen in der Cholesterinsynthese bedingten.

D. 2 Einfluß von Glukagon

Glukagon, ein physiologischer Antagonist von Insulin, hat in seiner Serumkonzentration auch eine zu Insulin gegensätzliche Tag-Nacht-Rhythmik. Nach einmaliger Injektion von Glukagon an Ratten zeigt die HMG CoA-Reduktase-Aktivität der Rattenleber eine Hemmung von etwa 50% in ihrer ganzen diurnalen Rhythmik (18).

Wenn aber, wie hier zitiert, die Erhöhung der Glukagonkonzentration im Serum die Cholesterinsynthese hemmt, so wäre es möglich, daß die (physiologisch höheren) Glukagonkonzentrationen Ursache der niedrigeren HMG CoA-Reduktase-Aktivität während des Minimums der diurnalen Rhythmik sind (18). Indirekt könnte ein solcher Glukagoneffekt auch zustande kommen über seine Wirkung auf den intrazellulären zyklischen AMP-Spiegel; denn dieser wird wiederum durch Glukagon erhöht.

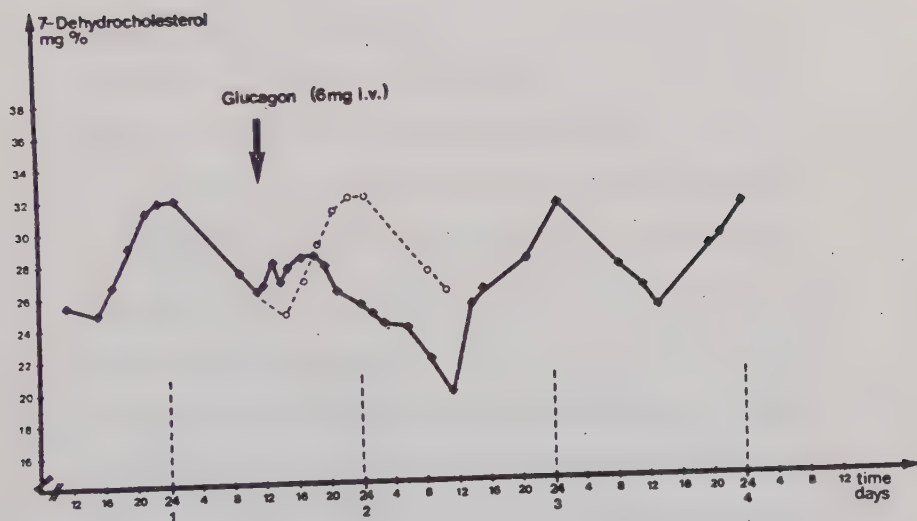
Bei der Untersuchung zum Einfluß von Glukagon auf die Änderungen im 7-DH-Gehalt führten wir bisher nur Experimente durch, bei denen Glukagon (6 mg) in einer einmaligen Injektion intravenös injiziert wurde (s. Abb. 2).

Nach dieser Einmalinjektion, jeweils zwischen 16⁰⁰ und 17⁰⁰ Uhr, kommt es zu einer gegenüber dem Vortag deutlichen Verminderung der 7-DH-Konzentration im Plasma. Verfolgt man dabei die Tag-Nacht-Rhythmik der 7-DH-Konzentration, so fällt die normalerweise in den späten Abendstunden stattfindende Erhöhung der 7-DH-Spiegel aus, die Verminderung der Synthese hält bis zum nächsten Tag an, erst danach spielt sich der normale Rhythmus wieder ein (s.Abb.2).

In diesen Untersuchungen führt also die Einmalinjektion von Glukagon zu einer Verminderung der 7-DH-Synthese. Es ist aber hervorzuheben, daß dies hohe, unphysiologische Dosen sind, die in unseren Untersuchungen verwendet wurden. Es kann somit nicht sicher entschieden werden, ob eine konstante Erhöhung des Glukagons im Serum und im Gewebe in einer physiologischen (niedrigen) Dosierung auch einen Einfluß ausüben kann, d.h. ob die physiologischen Konzentrationen von Glukagon die diurnale Rhythmik beeinflussen könnten. Weitere Untersuchungen hierzu werden im Augenblick durchgeführt.

Abb.2:

Einfluß von Glukagon (Einmalinjektion von 6 mg i.v.) auf
die 7-DH-Konzentration im Plasma



Ein indirekter Einfluß von Glukagon mittels einer dadurch ausgelösten Insulinsekretion erscheint nach den oben beschriebenen Ergebnissen über die Wirkungen einer kontinuierlichen Insulininfusion unwahrscheinlich.

D . 3 Einfluß von zyklischem AMP auf die

Cholesterinsynthese

Untersucht man die Wirkung verschiedener Hormone auf die Zelle, so ist immer daran zu denken, daß der kritische intrazelluläre Mediator aller Hormonwirkungen auf die Zelle das zyklische AMP ist. So erhöht Glukagon die intrazelluläre c-AMP-Konzentration (23), Insulin dagegen vermindert sie (13). Bei verschiedenen Enzyminduktionen ist das intrazelluläre c-AMP aktiv beteiligt.

Es wäre somit theoretisch möglich, daß die intrazelluläre Konzentration dieses zyklischen Nukleoids der kritische Faktor bei der Kontrolle der Enzyminduktion in der Cholesterinsynthese ist. Bricker und Levey (21) untersuchten deshalb in vitro (an Rattenleberschnitten) direkt den Einfluß von zyklischem AMP auf die Geschwindigkeit aus Acetat. Sie fanden dabei eine signifikante Hemmung. Nach Nepokroeff et al (18) kann durch eine einmalige Injektion von zyklischem AMP bei der Ratte die normale diurnale Variation der Cholesterinsynthese in der Leber insgesamt um etwa 70% vermindert werden.

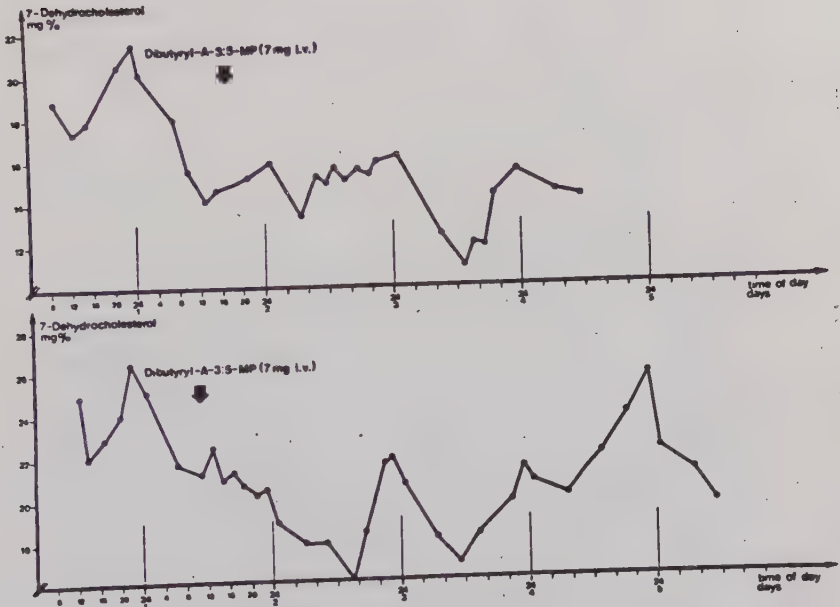
Unter unseren in vivo- Bedingungen führt die einmalige Injektion von Dibutyryl-AMP (7mg) zu einer signifikanten Verminderung der 7-DH-Konzentration im Plasma und zu einer beinahe kompletten Aufhebung der diurnalen Variation (s.Abb.3). Dieser Hemmeffekt dauert mindestens 24 Stunden an, danach stellt sich langsam wieder ein normaler Rhythmus ein.

Unsere Untersuchungen würden demnach die zitierten in vitro-Untersuchungen bestätigen, sie wären vereinbar mit dem Effekt nach Glukagoninjektion, da auch in diesem Falle die zyklischen AMP-Spiegel in der Leber erhöht sind (19).

Auf Grund dieser bisherigen Untersuchungen wäre es denkbar, daß das zyklische AMP auch eine entscheidende Rolle bei der physiologischen Regulation der Cholesterinsynthese spielen kann. Weitere Untersuchungen hierzu (kontinuierliche Infusion, Einmalinjektionen von Dibutyryl-AMP zu verschiedenen Tageszeiten) könnten eventuell noch weitere Hinweise ergeben.

Abb.3:

Einfluß von Dibutyryl-AMP (Einmalinjektion von 7 mg i.v.)
auf die 7-DH-Konzentration im Plasma



D . 4 Einfluß von Kortikosteroiden auf die

in vivo-Cholesterinsynthese

In der Literatur gibt es bis jetzt keine einheitliche Meinung über den Einfluß von Kortikosteroiden auf die Cholesterinsynthese. Es wird sowohl über eine hohe (17), als auch über eine verminderte (10) Cholesterinsynthese als Folge einer Adrenalektomie berichtet.

Hickman et al (10) interpretieren ihre Ergebnisse so, daß die Glukocorticoide bei der Regulation des diurnalen Rhythmus der HMG CoA-Reduktase-Aktivität in der Rattenleber im Sinne einer Hemmung beteiligt sind. Nach einmaliger Cortisongabe fand auch Nepokroeff (18) bei Ratten eine Hemmung der HMG CoA-Reduktase-Aktivität, die allerdings abhängig von der tageszeitlichen Gabe von Cortison war. Huber et al (12) fanden nach Adrenalektomie keine Änderung in der Enzymaktivität und glauben, daß die Glukocorticoide bei der Kontrolle der Cholesterinsynthese keine Bedeutung haben. Nach ihren Untersuchungen an der isolierten perfundierten Rattenleber müssen dagegen Altman Miller und Bly (1) annehmen, daß Cortison die Cholesterin-

synthese stimuliert.

In unseren in vivo-Untersuchungen am Miniaturschwein erhalten wir nach einmaliger rascher intravenöser Injektion von 100 mg Hydrocortison eine signifikante Erhöhung der 7-DH-Konzentration im Plasma (s.Abb.4). Es kommt auch zu einer Änderung in der Tag-Nacht-Rhythmik.

Bei konstanter Infusion von 4 mg Hydrocortison pro Stunde über einen Zeitraum von 96 Stunden können wir nach einem initialen Abfall in den ersten 24 Stunden einen kontinuierlichen Anstieg der 7-DH-Konzentration im Plasma beobachten (s.Abb.5). Eine Aufhebung der diurnalen Variation in der Cholesterinsynthese tritt allerdings nicht ein. Erst 24 Stunden nach Ende der Infusionsperiode kommt es zu einem raschen, kontinuierlichen Abfall in der 7-DH-Konzentration des Plasmas.

In diesen in vivo-Untersuchungen zeigt Cortison also sowohl bei rascher Injektion als auch bei kontinuierlicher Infusion eine Erhöhung der Cholesterinsynthesegeschwindigkeit. Eine primäre Rolle bei der Regulation der Tag-Nacht-Rhythmik scheinen die Kortikosteroide aber nicht zu spielen.

Abb.4:

Einfluß von Hydrocortison (Einmalinjektion von 100mg i.v.)
auf die 7-DH-Konzentration im Plasma

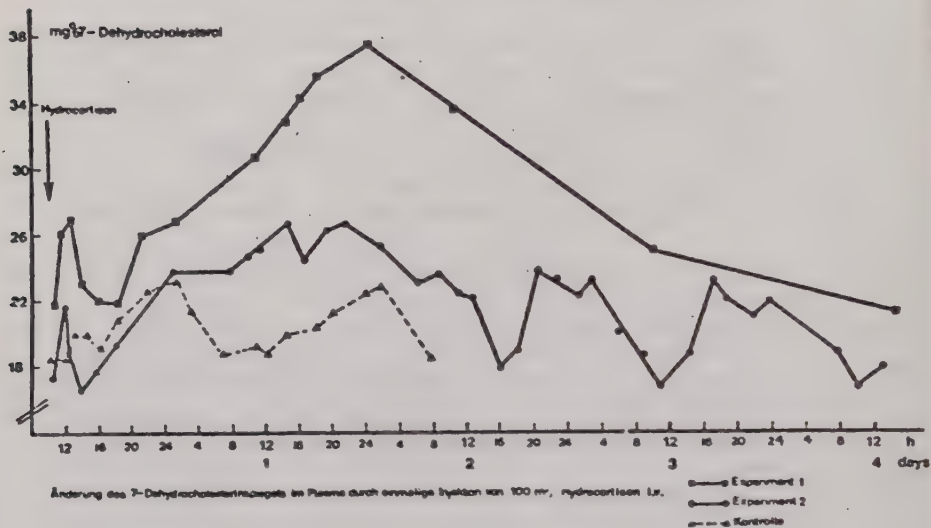
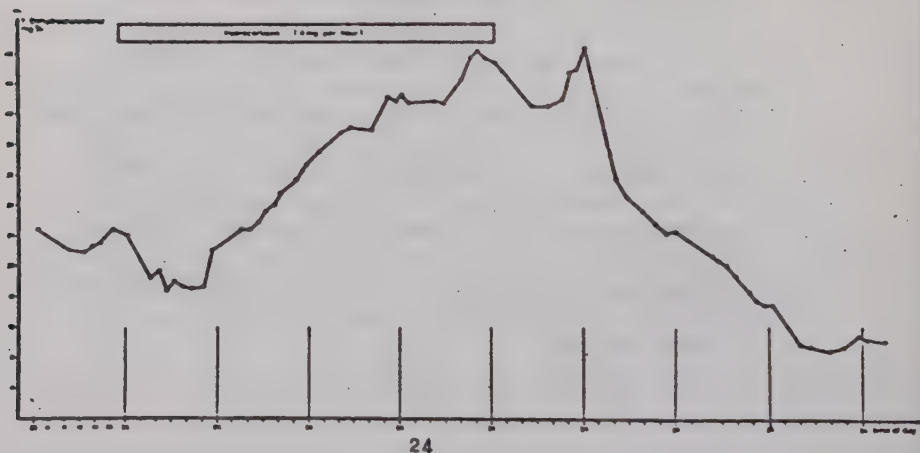


Abb.5:

Einfluß von Hydrocortison (4mg/h als kontinuierliche Infusion)
auf die 7-DH-Konzentration im Plasma



E . Z u s a m m e n f a s s e n d e D i s k u s s i o n

Mit der hier verwendeten Methode (7-Dehydrocholesterin-Reduktase-Suppressionstechnik) zur in vivo-Untersuchung der Cholesterinsynthese kann am selben Tier zu jedem Zeitpunkt durch Blutentnahmen aus einem meist im rechten Vorhof liegenden Dauerkatheter der Einfluß verschiedener exogener Einwirkungen auf den Plasmasterinpool laufend verfolgt werden.

Sowohl klinische Befunde als auch tierexperimentelle Untersuchungen vor allem mit in vitro-Techniken weisen auf den großen Einfluß verschiedener Hormone auf die Regulation der Cholesterinsynthese hin. Aus den hier durchgeführten Untersuchungen mit unserer Methode können wir im Augenblick durch die Ergebnisse folgendes schließen:

Insulin in einer kontinuierlich zugeführten Dosis von 1 bis 2 Einheiten pro Stunde steigert die Cholesterinsynthese nicht entscheidend, noch scheint es einen signifikanten Einfluß auf die Auslösung der Tag-Nacht-Rhythmik zu haben.

Durch Einmalinjektion von Glukagon dagegen wird in unseren Untersuchungen die Cholesterinneubildung entscheidend gesenkt, es kommt zu einer deutlichen Beeinflussung der Tag-Nacht-Rhythmik. Allerdings ist die Dosierung mit 6 mg i.v. relativ hoch, sodaß rasche glukagoninduzierte Erhöhungen des intrazellulären zyklischen AMP-Gehaltes zustande kommen können.

Da es nach Injektion von Dibutyryl-AMP zu ähnlichen Effekten wie unter Glukagoninjektion kommt, nämlich einer Syntheseverminderung und teilweisen Aufhebung der Rhythmik, wäre es möglich, daß die unter Glukagon beobachteten Befunde als indirekter c-AMP-Effekt zu werten sind.

Der Einfluß von Corticosteroiden ist in den bisherigen in vitro-Untersuchungen widersprüchlich beschrieben. Aus unseren in vivo-Untersuchungen hierzu folgt, daß Hydrocortison sowohl bei einmaliger Injektion als auch bei kontinuierlicher Infusion zu einer sehr deutlichen Erhöhung der in vivo-Cholesterinsynthese führt; allerdings scheint die Tag-Nacht-Rhythmik hierbei erhalten zu bleiben.

F. Literaturverzeichnis

- (1) Altman, K.J., Miller, L.L. und Bly, C.G.
Arch.Biochem.Biophys. 31, 329-331 (1951)
- (2) Bhatena, S.J., Avigan, J. and Schreiner, M.E.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 71, 6, 2174-2178 (1974)
- (3) Brechenmacher, D.
Untersuchungen zur in vivo-Cholesterin-
synthese beim Miniaturetschwein
Inauguraldissertation 1975 München
- (4) Bricker, L.A. und Levey, G.S.
J.Biol.Chem. 247, 4914-4915 (1972)
- (5) Clarenburg, R. und Chaikoff, I.L.
Amer.J.Physiol. 210, 37-47 (1966)
- (6) Dvornik, D. und Hill, P.
J.Lipid.Res. 9, 587-595 (1968)
- (7) Edwards, P.A.
J.Biol.Chem. 248, 2912 (1973)
- (8) Hamprecht, B., Nüssler, C., Lynen, F.
Fed.Eur.Biochem.Soc.Lett. 4, 117 (1969)
- (9) Hickman, P.E., Horton, B.J., Sabine, J.R.
J.Lipid.Res. 13, 17 (1972)

- (10) Hickman, P.E., Horton, B.J., Sabine, J.R.
J. Lipid. Res. 13, 17-22 (1972)
- (11) Huber, J., Guder, W., Latzin, S., Hamprecht, B.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 795-798 (1973)
- (12) Huber, J., Hamprecht, B., Müller, O. and Guder, W.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 313-317 (1972)
- (13) Jefferson, L.S., Exton, J.H., Butcher, R.W.
Sutherland, E.W., Park, C.R.
J. Biol. Chem. 243, 1031-1038 (1968)
- (14) Kaul, L. und Berdanier, C.D.
Fed. Proc. 31, 669 (1972)
- (15) Kim, E. und Goldberg, M.
Clin. Mem. 15, 1171 (1969)
- (16) Laksmanan, M.R., Nepokroeff, C.M., Ness, G.C.
Dugan, R.E. und Porter, J.W.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 50, 704-710 (1973)
- (17) De Matteis, F.
Biochem. J. 109, 775 (1968)
- (18) Nepokroeff, C.M., Laksmanan, M.R.
Ness, G.C., Dugan, R.E. und Porter, J.W.
Arch. of Biochem. Biophys. 160, 387-393 (1974)
- (19) Robinson, G.A., Butcher, R.W., Sutherland, E.W.,
Academic Press, New York (1971)

- (20) Rosenman, R.H., Friedman, M., Byers, S.O.
Endocrinology 51, 142 (1952)
- (21) Segal, H.L.
Science 180, 25-32 (1973)
- (22) Shapiro, D.J. und Rodwell, V.W.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 867 (1969)
- (23) Sutherland, E.W., Robinson, G.A.
Diabetes 18, 797-819 (1969)
- (24) Tomkins, G.M., Chaikoff, T.L., Bennet, L.L.
J. Biol. Chem. 199, 543 (1952)
- (25) Wieland, O., Eger-Neufeldt, I.
Biochem. Z. 337, 349-359 (1963)
- (26) Wicks, W.D.
Ann. New York Acad. Sciences 185, 152-162 (1971)
- (27) Willmer, J.S., Foster, T.S.
Can. J. Biochem. Physiol. 38, 1393 (1960)

G. Lebenslauf

Am 13. Juli 1950 wurde ich, Karl Georg Böck, als Sohn des Physikers Karl Böck und seiner Ehefrau Elisabeth in Mindelheim geboren. Ich besuchte vier Klassen der Volksschule in Mindelheim von 1956 bis 1960 und trat anschließend in das neusprachliche Gymnasium des Maristenkollegs Mindelheim über, wo ich nach neun Jahren im Juni 1969 das Abitur ablegte. Nachdem ich im Wintersemester 1969/70 in der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Tübingen eingeschrieben war, begann ich im Sommer 1970 das Studium der Medizin an der Universität München. Im Frühjahr 1971 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1972 die ärztliche Vorprüfung. Im 28. Juli 1976 beendete ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen an der Ludwig Maximilians-Universität in München.

Für die freundliche Betreuung und Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn
Privatdozent Dr.W.Kaiser besonders herzlich danken.

